Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn)

Ein neuer Fall einer 4p Trisomie infolge einer de novo - Translokation

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Knut Krausbauer

1977

1979

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. G. Röhrborn)

Ein neuer Fall einer 4p Trisomie infolge einer de novo - Translokation

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Knut Krausbauer

1977

Meiner Mutter,Großmutter und Frau

in Dankbarkeit

Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.:Prof.Dr.Hopf

Referent
gez.:Prof.Dr.Röhrborn

Korreferent
gez.:Prof.Dr.von Harnack

Abstract

Krausbauer
Knut

Ein neuer Fall einer 4p Trisomie infolge einer de novo-Translokation.

Bei einem Patienten ergab die cytogenetische Untersuchung an einem der 22er Chromosomen überschüssiges Chromosomenmaterial, dessen Herkunft mit cytogenetischen Methoden nicht eindeutig geklärt werden konnte. Auf Grund der klinischen Symptome wurde eine Zuordnung vorgenommen.

Danach handelt es sich um eine 4p Trisomie infolge einer de novo-Translokation.

Die aus der Literatur bekannten Fälle von 4p Trisomie werden zusammengestellt und die klinischen und cytogenetischen Befunde an Hand dieser Zusammenstellung diskutiert.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Fallbericht	1
Einleitung mit Literaturübersicht	2
Klinische Befunde	8
Cytogenetische Befunde	23
Diskussion	29
1. Diskussion der cytogenetischen Befunde	29
2. Zusammenstellung der klinischen Symptome der Patienten mit einer part. 4p Trisomie und Vergleich dieser Befunde mit den Symptomen unseres Patienten	31
3. Genetische Beratung	45
4. Vergleich der klinischen Symptome zwischen der 5p und der 4p Trisomie, sowie zwischen der 4p Monosomie und 4p Trisomie	49
Zusammenfassung	52
Literaturverzeichnis	54
Lebenslauf	

Fallbericht

Bei dem Patienten J.B. wurde mit 14,6 Jahren wegen seiner auffälligen klinischen Syndrome (Minderwuchs, kraniofaciale Dysmorphien, geistige und psychomotorische Retardierung und Anomalien des Skeletts) eine cytologische Untersuchung vorgenommen. Es wurde überschüssiges Chromosomenmaterial auf den kurzen Armen eines der 22. Chromosomen gefunden. Dieses Segment hatte u.a. die charakteristische Bandenfolge des kurzen Armes des Chromosoms Nr. 4. Bei den Eltern war keine balancierte Translokation zu diagnostizieren,so daß diese Chromosomenanomalie des Jungen als de novo - Translokation angesehen werden muß. Weiter konnte man deswegen auch keine Rückschlüsse ziehen, woher das Segment kam.

Um diesen Befund weiter zu erhärten, wurde ein Vergleich angestellt zwischen den klinischen Symptomen unseres Patienten und den Patienten, die in der Literatur mit einer 4p Trisomie beschrieben worden sind. Dabei stellte sich heraus, daß die 4p Trisomie eine einheitliche Symptomatik hat, die es vielleicht ermöglicht, diese Chromosomenanomalie klinisch zu diagnostizieren.

Einleitung

In der Literatur sind bisher 24 partielle Trisomien 4p + beschrieben worden, wie aus einer Literaturübersicht von SCHRÖCKSNADEL (1975) und den Arbeiten von GIRAUD et al. (1975), KESSEL et al. (1976), ANDRÉ et al. (1976) sowie ANDRLE et al. (1976) hervorgeht. Auch GUSTAVSONs Arbeit (1964) muß man dazuzählen; denn es war ihm noch nicht möglich gewesen, zu jener Zeit die einzelnen Chromosomen mit Hilfe von Banding zu identifizieren. Doch der Vergleich der klinischen Merkmale zwischen seinem Fall und den anderen part. 4p Trisomien scheint zu beweisen, daß auch seiner dazu gehört.

Man kann die partiellen (part.) 4p Trisomien von der Entstehung ihrer chromosomalen Aberrationen her in Translokationen und Inversionen mit anschließender Rekombinationsaneusomie einteilen. Rekombinationsaneusomie ist die Folge eines meiotischen Crossing over von homologen Chromosomen, von denen eines eine Inversion hat. In unseren Fällen handelt es sich um pericentrische Inversionen. Dieses Chromosom beteiligt sich mit einer Inversionsschlinge an dem Crossing over, so daß dann Chromosomen mit Duplikation und Defizienz von Abschnitten entstehen (Rekombinationsaneusomie LEJEUNE u. BERGER, 1965).

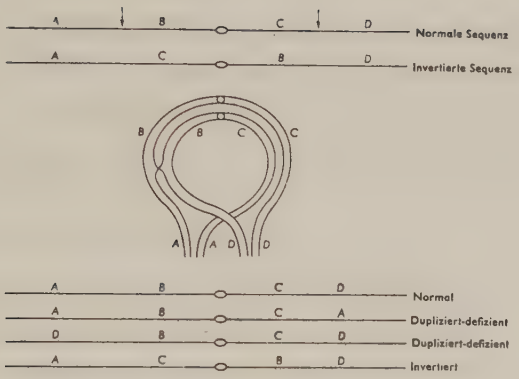


Abb. 1
Schematische Darstellung einer Inversion
mit anschließender Rekombinationsaneusomie

Von den 24 Fällen sind nur 3 Fälle pericentrische Inversionen mit anschließender Rekombinationsaneusomie des Chromosomes 4 (16, 17, 18)+), In der Arbeit von GIRAUD wird außerdem noch eine spiegelbildliche Duplikation eines Teils des kurzen Armes von 4 als partielle 4p Trisomie gedeutet (15 III), Eine reziproke Translokation zwischen dem kurzen Arm des Chromosoms 4 und einem anderen Chromosom wurde in

+) Bei den in Klammern angegebenen Zahlen handelt es sich um die Fall-Nummern aus Tab. 1

den restlichen 20 Fällen festgestellt.

Dabei fällt besonders auf, daß bei den Translokationen häufig die kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen beteiligt sind. Dies sind die Chromosomen Nr. 22 (2,3,4), Nr. 15 (5,8), ein nicht identifiziertes Chromosom der D-Gruppe (1) und der G-Gruppe (6). Reziproke Translokationen wurden außerdem mit folgenden Chromosomen festgestellt: Chromosom Nr. 1 (9), Nr. 18 (11) mit dem langen Arm von Nr. 21 (7,14), mit dem langen Arm von Nr. 22 (12) und Nr. 11 (10). Einen Sonderfall stellt der Fall von ANDRÉ dar, wo der lange Arm des Chromosoms 4 auf das Chromosom 1 translociert wurde und sich aus dem kurzen Arm des Chromosoms 4 mit Centromer ein Isochromosom 4p bildete.

Für das klinische Erscheinungsbild ist es wichtig, eine Unterteilung in reine part. 4p Trisomie und part. 4p Trisomien mit gleichzeitiger part. Monosomie oder part. Trisomie eines anderen Chromosoms zu machen. Auch die Inversionen des Chromosoms Nr.4 mit anschließender Rekombinationsaneusomie können nicht als reine part. 4p Trisomien aufgefaßt werden; denn bei allen diesen Fällen könnte es eine Überlagerung des klinischen Erscheinungsbildes der reinen part. 4p Trisomie durch die jeweils zusätzlichen Chromosomenaberrationen geben.
Eine reine partielle Trisomie 4p findet man bei 8 Fällen (1;2; 3 I u.II, 4 I u.II;5;6), in denen es sich jeweils um eine reziproke Translokation zwischen dem kurzen Arm des Chromosoms 4 und dem kurzen Arm von akrozentrischen

Chromosomen handelt. Eine Monosomie für die kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen hat nach bisheriger Erfahrung keine klinisch pathologische Veränderungen zur Folge. Außerdem gehört noch GIRAUDs Arbeit zu den reinen 4p Trisomien, da hier ja nur eine spiegelbildliche Duplikation im Bereiche p 12 bis 16 des kurzen Armes des Chromosoms 4p stattgefunden hat (KESSEL et al., 1976).

Die Fälle von FURBETTA (1975), HUSTINEX (1975), ANDRLE (1976) und ANDRÉ (1976) kann man nicht zu den reinen partiellen 4p Trisomien zählen, da bei FURBETTA und HUSTINEX bei der part. Trisomie jeweils das Centromer eines akrozentrischen Chromosoms mitbeteiligt ist und man nicht nachweisen kann, ob sich dort nicht noch ein Stück des langen Armes des akrozentrischen Chromosoms befindet. Bei ANDRÉ u. ANDRLE wiederum kann man nicht nachweisen, ob nicht doch von dem Chromosom ein kleines Stück des Armes verlorengegangen ist, mit dem die Translokation stattfand.

Nach KESSEL liegen die Brüche am kurzen Arm des Chromosoms 4 bei den Translokationen im Bereich der Banden 3/4, so daß alle bekannten partiellen Trisomien 4p gleiche und gleichlange Abschnitte betreffen. Außerdem ist ein großer Teil des kurzen Armes des Chromosoms 4 heterochromatisch.

Dieses alles würde auch die einheitliche Symptomatik der bekannten Fälle der reinen 4p Trisomie im klinischen Erscheinungsbild erklären. Deshalb sollte es heute möglich sein, eine part. Trisomie 4p am klinischen Erscheinungsbild zu diagnostizieren, obwohl bis jetzt erst 24 Arbeiten bekannt sind.

In den Arbeiten von GIRAUD et al. (1975) und von ANDRÉ et al. (1976) wurden partielle Trisomien 4p beschrieben, deren Eltern einen normalen Karyotyp hatten. In diesem Bericht wird ebenfalls ein Patient mit partieller Trisomie 4p vorgestellt, dessen Eltern entsprechend dem Chromosomenbefund aus Lymphozyten keine balancierte Translokation besitzen. Die Diagnose bei dem Patienten wurde mit Hilfe der Giemsa-Banden-Untersuchung und klinischen Diagnostik gesichert.

		Karyotyp des Patienten	Karyotyp der Eltern	
1.	Gouw et al. (1972)	46,XY, 14p+ oder 15p+	46,XY,t(4p-; 14p+ oder 15p+)	reine 4p+ Trisomie
2.	Metz et al. (1973)	46,XX, 22p+	46,XX,t(4p-; 22p+)	
3.I	Schwanitz and Grosse (1973)	46,XY, -22, +der(22),t(4;22) (p14; p11)	46,XY,t(4;22) (p14; p11)	
3.II		46,XX, -22, +der(22),t(4;22) (p14; p11)	46,XY,t(4;22) (p14; p11)	
4.I	Giovannelli et al. (1973)	46,XX, -22, +der(22),t(4;22) (p11; p12)	46,XX,t(4;22) (p14; p12)	
4.II		46,XX, -22, +der(22),t(4;22) (p11; p12)	46,XX,t(4;22) (p14; p12)	
5.	Schröcksnadel et al. (1975)	46,XX, -15, +der(15),t(4;15) (p14; p12)	46,XY,t(4;15) (p14; p12)	
6.	Gustavson et al. (1964)	46,XY, t(4-5/21-22) (p;p)	46,XX,t(4p oder 5p;21p oder 22p)	
7.	Furbetta et al.(1975)	47,XX,+der(21),der(4),der(21)t(4p21p;4q21q)	46,XX,t(4p 21p; 4q 21q)	
8.	Hustinex et al.(1975)	47,XX,+der(15),t(4;15) (p12;q 11)	46,XX,t(4;15) (p12;q11)	
9.	André et al. (1976)	46,XY,t(1;4) (qter p36:cen→qter)dup(4) (pter→cen→pter)	de novo isochromosome 4p	
10.I	Andrle et al. (1976)	46,XX,-7,+der(7),t(4;7) (p12;qter)	46,XY,t(4;7) (p12;qter)	
10.II		46,XY,-7,+der(7),t(4;7) (p12;qter)	46,XY,t(4;7)(p12;qter)	
11.	Schinzel and Schmid (1972)	46,XY, 16q+, 18q+	46,XY,t(4p-; 18q+)	
12.I	Sartori et al (1974)	46,XX,-22,+der(22),t(4;22) (p14;q13)	46,XY,t(4;22) (p14; q13)	
12.II		46,XY,-22,+der(22),t(4;22) (p14;q13)	46,XY,t(4;22) (p14; q13)	
13.	Kessel et al. (1976)	46,XY, +der(11),t(4;11) (p14;pter)	46,XY,t(4;11) (p14; pter)	
14.	Owen et al. (1974)	46,XX,-21,+der(21),t(4;21) (q13,q21)	46,XY,t(4;21) (q13?;q21?)	
15.I	Giraud et al.(1975)	46,XX,-15,+der(15),t(4;15) (q12;q13)	46,XX,t(4;15) (q12;q13)	
15.II		46,XX,-15,+der(15),t(4;15) (q12;q13)	46,XX,t(4;15) (q12;q13)	
15.III		46,XY ins(4) (pter→p16:p12 p16:p16→pter)	de novo duplikation	
16.	Dallapiccola et al(1974)	46,XX,rec(4),dup p,inv(4) (p13;q35)	46,XY,inv 4 (p14;q35)	Inversione mit anschließender Rekombinations-aneusomie
17.	Wilson et al.(1970)	46,XY, 4q+	46,XX,inv 4(p-;q+)	
18.	Rethoré et al.(1974)	46,XY,rec(4), dup p,inv(4) (p14;q35)	46,XY,inv 4(p14;q35)	

Tabelle I

Klinische Befunde des eigenen Patienten:

Familienanamnese:

J.B.: 14,6 Jahre, männlich.

Alter der Eltern bei der Geburt des Kindes:

Mutter 23 Jahre, Vater 24 Jahre.

3 Fehlgeburten, jeweils im 2. - 3. Schwangerschaftsmonat, die der Schwangerschaft mit J. vorangegangen sind.

Es besteht keine Konsanguinität zwischen den Eheleuten.

Der Vater des Jungen ist Epileptiker, angeblich als Folge eines Schädelhirntraums. Ein Vetter der Mutter war ebenfalls Epileptiker, er verstarb mit 40 Jahren. Das 2. Kind des Bruders der Mutter ist angeblich Spastiker und soll Klumpfüsse haben.

Eigenanamnese:

Im 3. Monat der Schwangerschaft mit J. Auftreten von Blutungen, 7 Wochen vor dem errechneten Geburtstermin stationäre Behandlung der Mutter wegen "Harnwegsinfekt mit Emesis gravidarum". Die Geburt soll 4 Wochen vor dem errechneten Termin erfolgt sein.

Geburtsgewicht: 2400 g, Körpergröße 46 cm, Kopfumfang 33 cm, Wegen Trinkschwäche keine Stillung möglich. Mit 8 Wochen doppelseitige Herniotomie. Mit 14 Monaten ambulante Untersuchung in einer Kinderklinik wegen des Verdachts eines postencephalitischen Zustandes und BNS-Krämpfen.

Untersuchungsergebnis: seitendifferentes EEG mit rechtsseitig über den mittleren und den hinteren

Hirnregionen betonten leichten Allgemeinveränderungen, ohne verbindlichen Anhalt für ein organisches Anfallsleiden. Röntgenologisch war die Schädelgröße insgesamt noch innerhalb der Altersnorm. Es fiel eine niedrige Stirn mit breiten Temporalwülsten auf. Die Nähte waren schon relativ verstrichen, die große Fontanelle bereits verschlossen. Keine vermehrten Impressionen, keine Destruktionen, keine pathologischen Kalkschatten.
Augenärztlich fand sich ein grobschlägiger Nystagmus, außerdem beidseits helle Papillen, die den Verdacht auf eine Opticusatrophie erweckten. Rechts war die Pupillenreaktion kaum auslösbar, links jedoch sicher vorhanden.
Mit 16 Monaten stationäre Behandlung wegen "acetonämischen Erbrechens, retardierter allgemeiner Entwicklung". In der Aufnahmeuntersuchung heißt es u. a.: "Der Junge machte einen retardierten Eindruck. Er zeigte eine leicht deformierte Schädeldecke, dysplastische Ohrmuscheln und neuropathische Handbewegungen. Er konnte nicht allein stehen, aber allein sitzen". Neben den Zeichen, die für ein acetonämisches Erbrechen sprachen, wurden Zeichen für eine leichte Rachitis in Form einer Schusterbrust gefunden. Weiterhin auffällig waren dicke Fettpolster um das Genitale, so daß der Penis ganz zu verschwinden schien. Das Präputium war sehr eng. Es bestanden außerdem O-Beine. Wegen allgemeiner Retardierung wurde eine Luftfüllung der Hirnkammern durchgeführt: Es fand sich ein mittelständiges Ventrikelsystem, mittelgradige Erweiterung beider Seitenventrikel, einschließlich

der Unterhörner, links mehr als rechts, 3. Ventrikel erweitert, 9 mm Ø. Nur geringe periphere und Cisternenfüllung, ohne Aussagewert.

Im Alter von 2 Jahren soll der Junge wegen einer Wirbelsäulenverkrümmung ein halbes Jahr im Gipsbett gelegen haben. Seit dem 13. LJ etwa zunehmende Unruhe und Aggressivität sowohl zu Hause als auch in der Tagesstätte. Mit 13,3 J. Auftreten mehrerer Krampfanfälle innerhalb weniger Wochen: plötzliche Bewußtlosigkeit, in sich Zusammensacken, Steifwerden des Körpers, leichte Gesichtszyanose, Abgang von Stuhl und Urin. Anfallsdauer 30 - 60 Sek., anschließend mehrstündiger Nachschlaf. Im EEG fand sich eine paroxysmale Dysrhythmie mit einzelnen Krampfsitzen betont über der linken Hemisphäre. Bei späteren Kontrollableitungen wurden lediglich unregelmäßige Elektroencephalogramme vom Alphatyp ohne pathologischen Befund gesehen.

An Kinderkrankheiten machte J. Keuchhusten, Windpocken und Mumps ohne Komplikationen durch.

Entwicklungstermine:

Die Entwicklungstermine waren nach Angaben der Mutter verzögert. Sitzen mit 1 Jahr, Stehen mit 2 und Laufen mit 2 Jahren. Die ersten Worte: wie "Mama" und Papa" kamen mit 1 1/2 Jahren. Danach verlief die Sprachentwicklung äußerst verzögert, so weit wir das übersehen. Erst mit 8 Jahren sprach J. primitive ganze Sätze. Seit dem 9. LJ besucht er die Tagesstätte für das geistig behinderte Kind.

Klinischer Befund:

Die klinischen Befunde des Pat. wurden von Frau Dr. Helff, Rhein. Landesklinik für Kinder- u. Jugendpsychiatrie in Viersen erhoben:

Körperlich ist der 14,6 Jahre alte Junge (Abb.1) in einem mäßigen Allgemein- und Kräftezustand. Mit der Körpergröße von 137 cm liegt er unter der 3.Perzentile, mit dem Körpergewicht von 40 kg zwischen der 10. und 3. Perzentile. Insgesamt ist J. als adipöser Zwerg einzustufen.Der Kopfumfang liegt mit 48 cm deutlich unter der 2,5. Perzentile. Der Schädel ist breit, mit niedriger fliehender Stirn, tiefem Haaransatz, auffallend flachem Hinterkopf. Das linke Ohr steht tiefer als das rechte,bei primitiver Muschelung. Die Augen stehen in antimongoloider Stellung. Die Nasenwurzel ist breit-plump, deutlicher Spitzbogengaumen. Überbiß des Oberkiefers bei engem Unterkiefer, aber spitzem Kinn. Sehr kurzer Hals. Die Kopfbewegung ist deutlich eingeschränkt, besonders in der Dorsalbewegung. Faßförmiger Thorax bei Fehlstellung der Wirbelsäule in Form einer rechtskonvexen Skoliose im mittleren und unteren BWS-Bereich mit einer kurzbogigen Gegenschwingung des oberen BWS- und HWS-Bereiches, ohne wesentliche Rotationstendenz. Am Thorax und am Rücken findet sich eine deutliche Venenzeichnung. Die Mamillen stehen auffallend weit auseinander.An der Außenseite der Oberarme haben sich Striae entwickelt.An den Händen findet sich eine Vierfingerfurche beidseits,die Zeigefinger stehen in Bajonettstellung, es besteht eine Klinodaktylie des 5. Fingers beidseits. Die Beweglichkeit der Gelenke ist deutlich eingeschränkt. Am Handgelenk ist eine Beugung links bis 30°, rechts bis 60° möglich, eine Streckung links und

rechts bis etwa 70° . Im Ellebogengelenk ist eine aktive Streckung rechts bis 80°, links bis 70°, eine passive Streckung rechts bis 90°, links bis 80° möglich. Die seitliche Abduktion der Arme ist beidseits bis 130° möglich, bei Fixierung des Schulterblattes beidseits bis 80°. Im Kniegelenk ist eine Streckung beidseits bis 80° möglich.

Die rechte Hüfte steht höher als die linke. Es besteht ein deutlicher Hohlfuß mit Dorsalflexion der großen Zehe beidseits und Hammerstellung der 5. Zehe beidseits. Der Gang ist kleinschrittig und propulsiv.

Herz und Lunge sind perkutorisch, auskultatorisch und röntgenologisch o.B.

Abdomen: Rektusdiastase; sonst keine weiteren pathologischen Befunde.
Genitale: männlich, Penis auffallend klein mit Hypospadia glandis. Hoden beidseits tastbar, Hodengröße 7 nach Prader. An der Peniswurzel beginnende Pubesbehaarung.

Neurologische Unterschung:

Augenhintergrund: Papillen beidseits blasser als normal, nicht exkaviert, der Gefäßabgang zentral , die Macula und die Peripherie unauffällig. Der Papillenbefund wird als Folge einer abgelaufenen Neuritis nervi optici gedeutet. Der Visus ist, soweit bei der geringen Kooperationsbereitschaft des Jungen beurteilbar, normal. Pupillen gleichweit; Reaktion auf Lichteinfall bei schwierigen Prüfbedingungen träge.

Convergenzreaktion nicht prüfbar. Kein Strabismus, keine Einschränkung der Augenbeweglichkeit.
Hypersalivation; ein erschöpflicher Blickrichtungsnystagmus. Die übrigen Hirnnervenfunktionen erscheinen o.B. Die Sprache ist verlangsamt, die Artikulation ist verwaschen. Reflexstatus: physiologische Reflexe o.B. Keine sicheren Pyramidenbahnzeichen, aber Neigung zu spontaner Dorsalflexion der Großzehe beidseits bei deutlichen Hohlfüßen.
Angedeutete Parkinson-Haltung mit vorgebeugtem Körper, abduzierten und in der Ellenbeuge angezogenen Armen. Der Muskeltonus wirkt rigorartig erhöht, aber ohne sicheren Nachweis eines Zahnradphänomens.
Keine Paresen, aber erhebliche motorische Ungeschicklichkeit und Unbeholfenheit. Sonstige Beeinträchtigungen der Körperempfindungen und der vegatativen Reaktionen sind nicht festzustellen.

Laboruntersuchungen:

Die Blutuntersuchungen auf Lues, Toxoplasmose und Phenylketonurie waren negativ, ebenso die Probe auf DPNH, Fölling und Brand-Maier. Die T 3 und T 4 Schilddrüsenteste ergaben Werte im Normbereich.
Der Cholesterinspiegel und die Gesamtlipide waren unauffällig, die Elektrophorese nahezu im Normbereich, die Blutungs- und Gerinnungszeit normal. Die Elektrolytwerte von Natrium, Kalium, Calcium, anorganischem Phosphor und

Natrium-Chlorid bewegten sich ebenfalls im Bereich der Norm, ebenso die Werte der Transaminasen, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase. Das Blutzuckertagesprofil war unauffällig, die Liquorwerte ohne pathologischen Befund. Im Blutbild fand sich eine leichte Anaemie. Die Blutsenkung und der Urinstatus waren unauffällig.

Schädelröntgenaufnahme:

Stark dysmorpher, kleiner, vor allem niedriger, kurzer Schädel mit relativ tiefer hinterer Schädelgrube und flacher niedriger Stirn. Flache Impressiones digitae frontal, sonst eher ruhige, strukturarme Kalotte. Die Nähte sind nicht mehr abgrenzbar. Keine intrakraniellen Verkalkungen. Die Sella ist außerordentlich flach und klein. Außerdem besteht eine Sella-Brückenbildung. Im Vergleich zur Kleinheit des Schädels zeigt sich eine starke Stirnhöhlenentwicklung rechts und links sowie eine intensive Pneumatisation des Warzenfortsatzes der Pyramiden und des Keilbeines.

Psychologische Untersuchung:

Bei der psychologischen Untersuchung hatte J. nach dem Kramer-Test ein Intelligenzalter von 2,10 Jahren. Er hat die Entwicklungsstufe des vorbegrifflich symbolischen Denkens noch nicht überwunden. Sowohl Mengenbegriffe als auch Größenverhältnisse beherrscht er nicht. Er kann lediglich einige Farben benennen. Obwohl er inhaltlich einfache Dinge bezeichnet und die Sachverhalte erzählen

kann wie ein Vierjähriger, hat er bezüglich der Aussprache noch nicht einmal das Niveau eines Dreijährigen erreicht. Beim passiven Wortschatztest zeigt er ausgesprochen schwache Leistungen und lag - auf die Population der geistig Behinderten bezogen - unterhalb des Durchschnitts. Der Stand seiner lebenspraktischen Entwicklung wurde mit der Vineland-Maturity-Scale bemessen. Bei rein quantitativer Berechnung erreicht er ein Sozialalter von 4 Jahren. Bezüglich der Einzeldimension zeigten sich deutliche Differenzen. In den Tätigkeiten, die motorisches Geschick erforderten, stand er auf der Stufe der Zwei- bis Dreijährigen. In der Selbständigkeit im An- und Auskleiden, beim Essen bezüglich der Sauberkeit erreichte er Leistungen eines Vier- bis Fünfjährigen.

Abb.: 2

Pat. mit angedeuteter Parkinson'scher Haltung bei vorgebeugtem Körper und abduzierten, in den Ellenbeugen angezogenen Armen

Abb. 3

Pat. mit typischer Gesichtsform: breite, flache Nasenwurzel, dicke Nasenspitze, spitzes Kinn, antimongoloide Augenstellung, schmale Lippen, tiefer Haaransatz

Abb. 4

Pat. mit typischer Gesichtsform

Abb. 5

Ohr des Pat. mit primitiver Muschelung

Abb. 6

Hände des Pat. mit Klinodaktylie des 5. Fingers beidseits und Bajonettstellung des Zeigefingers beidseits

Abb. 7

hypoplastischer Penis des Pat.
mit Hypospadia glandis

Abb. 8

Füße des Pat. mit Dorsalflexion der Großzehe beidseits und Hammerstellung der 5. Zehe beidseits

Cytogenetische Befunde:

Zur Chromosomendarstellung wurde eine variierte Methode nach MOORHEAD et al. (1960) verwendet, die Giemsa-Banden in Anlehnung an die Methode von SEABRIGHT (1971) dargestellt. In 50 Orcein-gefärbten Metaphasen des Probanden konnte ein Karyotyp mit jeweils 46 Chromosomen festgestellt werden; es fehlte ein Chromosom der Gruppe G (Abb. 9 a u. b); dafür waren 3 Chromosomen von der Größe eines Chromosoms Nr. 16 vorhanden. Die Darstellung der Giemsa-Banden machte deutlich, daß der Pat. folgenden unbalancierten Karyotyp hat (Ab. 10 a, b, c). Das Translokationschromosom enthält die langen Arme (sowie möglicherweise teilweise die kurzen Arme) eines Chromosoms Nr. 22 und ein autosomales Segment. Das autosomale Segment, das auf den kurzen Arm des Chromosoms Nr. 22 translociert ist, weist in langgestreckten Metaphasechromosomen zwei charakteristisch aufeinander folgende dunkle Banden und distal eine helle Bande auf, eine Bandenfolge, wie sie u.a. für den kurzen Arm des Chromosoms Nr. 4 charakteristisch ist. Die Chromosomendarstellung bei beiden Eltern aus Lymphocyten erbrachte jeweils einen normalen Karyotyp. Eine balancierte Translokation war bei beiden nicht nachweisbar.

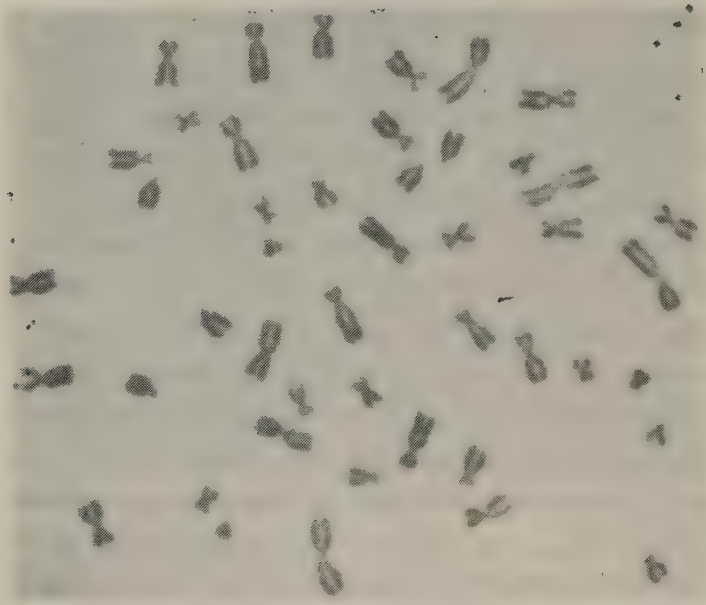


Abb. 9 a

Karyotyp des Pat. (Orcein-Färbung)

Abb. 9 b

gematchter Karyotyp des Pat. (Orcein-Färbung

√trisomes Segment auf einem Chromosom der G-Gruppe

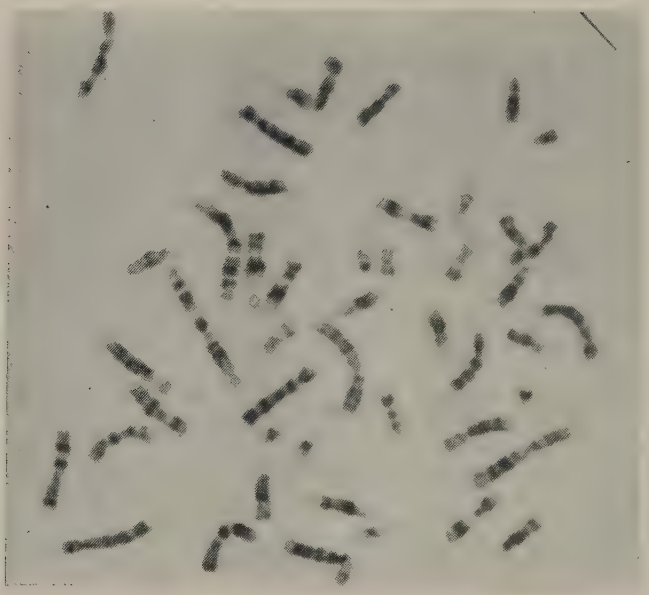


Abb. 10 a

Karyotyp des Pat. (Giemsa-Banden)

Abb. 10 b

gematchter Karyotyp des Pat. (Giemsa-Banden)

↙ trisomes Segment 4p auf dem 22er Chromosom

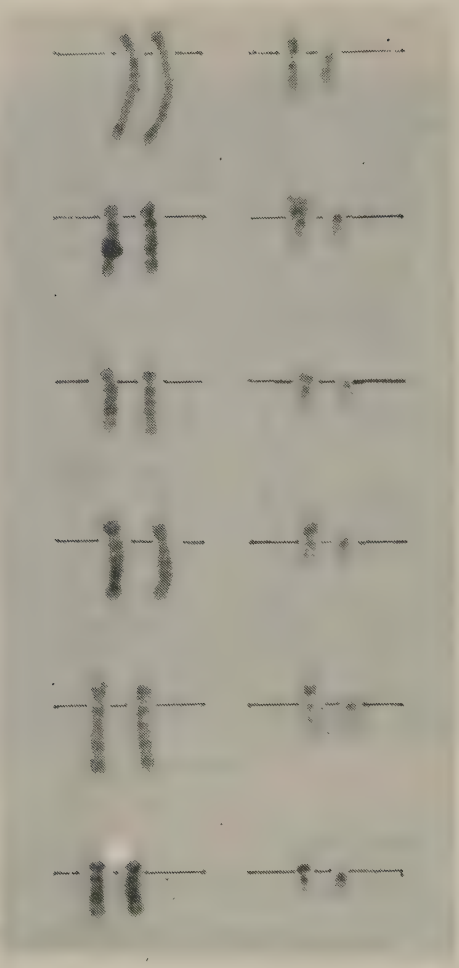


Abb. 10 c

Die Chromosomen Nr. 4 und Nr. 21 mit dem trisomen Segment 4p des Pat. von verschiedenen Metaphasen (Giemsa-Banden)

Diskussion

1. Diskussion des cytogenetischen Befundes

Bei dem oben beschriebenen Patienten konnte ein unbalancierter Karyotyp festgestellt werden. Die Eltern des Patienten haben jeweils einen normalen Karyotyp. Die cytogenetischen Befunde werden mit der Giemsa-Banden-Darstellung erhoben. Diese Technik erlaubt eine genaue Bestimmung der einzelnen Chromosomen und darüber hinaus möglicherweise die Identifizierung eines Chromosomensegmentes unbekannter Herkunft in einem unbalancierten Karyotyp. Wenn jedoch das translocierte Segment so klein ist, daß es kein typisches Bandenmuster aufweist, ist es auch mit der Bandentechnik nicht mehr möglich zu folgern, von welchem Chromosom bei einer unbalancierten de novo-Translokation dieses Segment stammt. Da dieses Banderungsverfahren erst 1970 (CASPERSON Q-Banden) entdeckt wurde, konnte die erste Beschreibung einer 4p Trisomie von GUSTAVSON durch die Bandingtechnik nicht genau belegt werden. Die klinischen Symptome der Fälle, die durch die cytogenetischen Bandingmethoden als 4p+-Syndrom erkannt wurden, waren im wesentlichen die gleichen wie bei GUSTAVSONs Patienten, so daß wir seinen Fall heute dazuzählen können. Auch beim Karyotyp unseres Patienten geht nicht eindeutig hervor, ob es sich bei dem trisomen Segment um einen kurzen Arm des Chromosoms Nr. 4 handelt. Da hier cytogenetisch keine eindeutige Klärung der Herkunft des Chromosomensegmentes

herbeigeführt werden konnte, ist die Diagnose "4p Trisomie" nur durch die cytogenetischen und klinischen Befunde als gesichert anzusehen.

2. Zusammenstellung der klinischen Symptome der Patienten mit einer partiellen 4p Trisomie und Vergleich dieser Befunde mit den Symptomen unseres Patienten

Von den klinischen Merkmalen der partiellen 4p Trisomie ist in dieser Arbeit eine Zusammenstellung gemacht worden, bei der die 9 Fälle mit einer reinen 4p Trisomie erweitert wurden auf die 15 Fälle, bei denen außer der part. 4p Trisomie noch eine weitere Monosomie oder Trisomie eines anderen Chromosoms gefunden wurde. Diese 15 Fälle wurden mit in die Zusammenstellung genommen, da man bei ihnen dieselben typischen klinischen Merkmale erwarten dürfte, die für die reine part. 4p Trisomie charakteristisch sind. Diese Patienten dürften meist noch andere klinische Symptome aufweisen, die durch die zusätzlichen Monosomien oder Trisomien bedingt sind.

Entscheidend für die Aufstellung der klinischen Symptome der part. 4p Trisomie sind in erster Linie natürlich die Fälle, die eine reine 4p Trisomie aufweisen (s. Tab. 2).

Die 24 Patienten mit einer 4p Trisomie weisen die folgenden charakteristischen klinischen Merkmale auf. Am auffälligsten sind die kraniofacialen Dysmorphien dieser Patienten, welche ihnen einen ganz charakteristischen Gesichtsausdruck geben. Die Patienten haben einen kleinen Hirnschädel (s.Abb.11, 12), meist sogar einen Mikrocephalus (16/24) . Dazu kommen abnorme Schädelkonfigurationen, wie Plagiocephalie, Turmschädel, Brachiocephalie, Asymmetrie, Synostosis und am

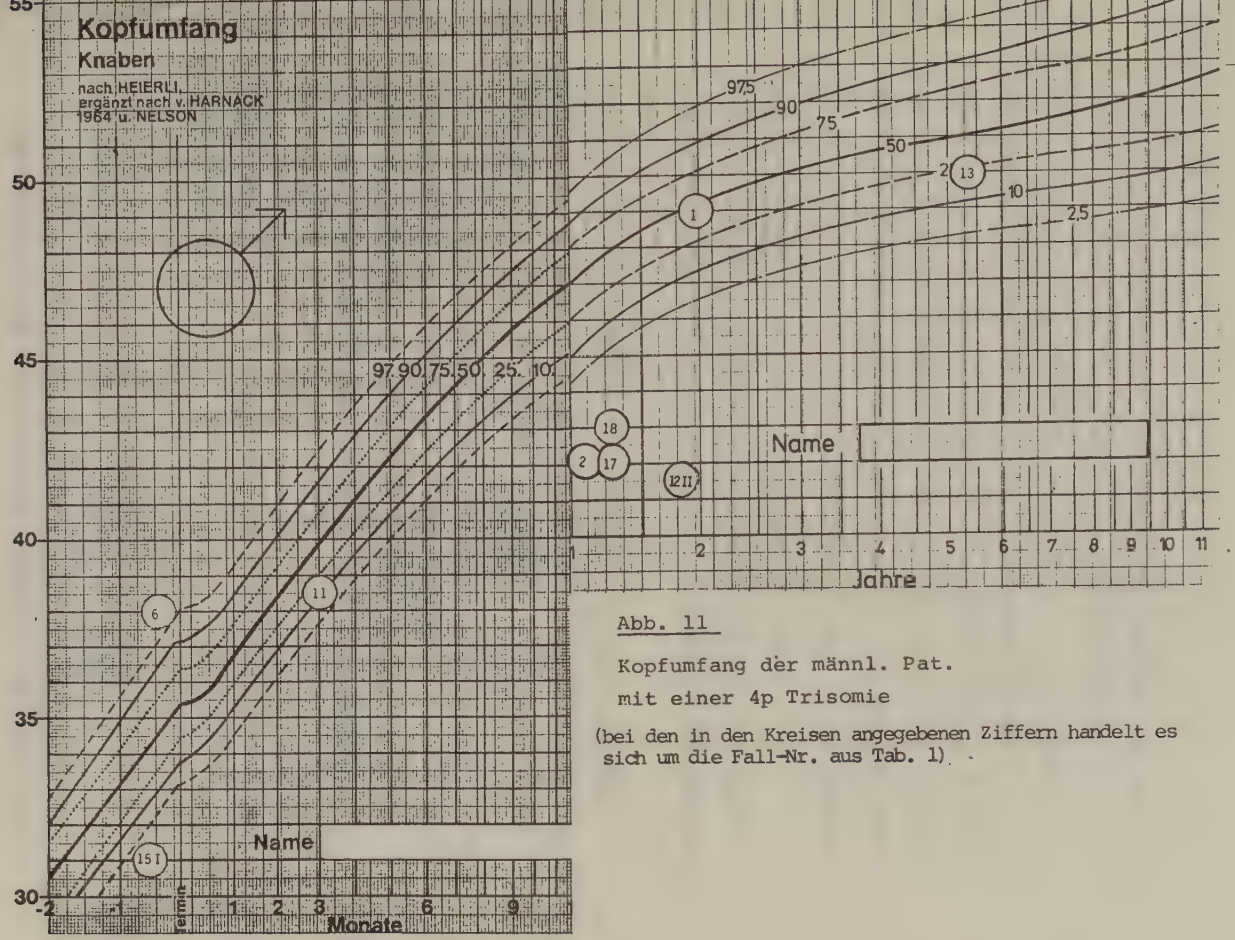


Abb. 11

Kopfumfang der männl. Pat.
mit einer 4p Trisomie

(bei den in den Kreisen angegebenen Ziffern handelt es sich um die Fall-Nr. aus Tab. 1).

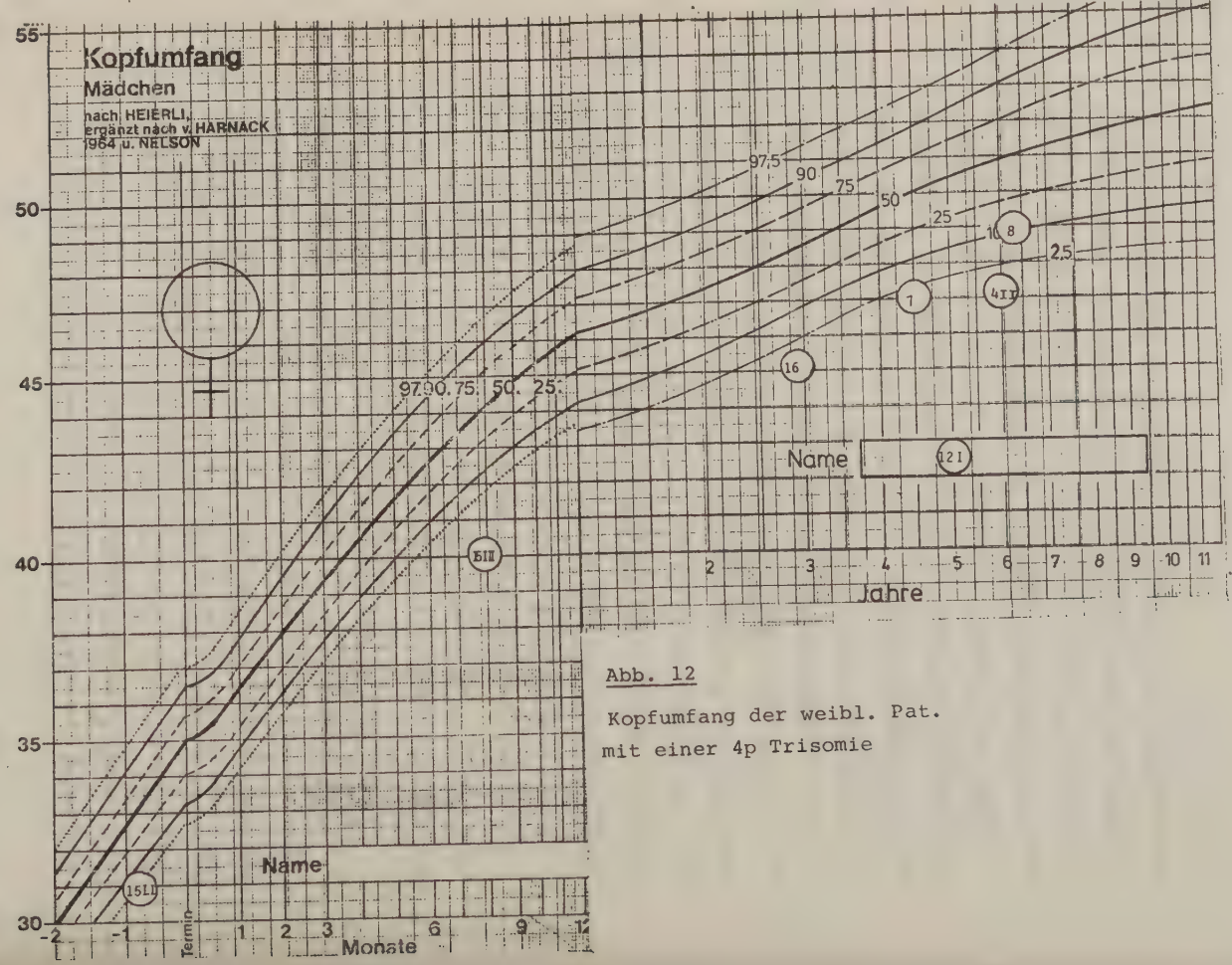


Abb. 12

Kopfumfang der weibl. Pat.
mit einer 4p Trisomie

häufigsten der Hypertelorismus (9/24). Die Stirn ist meist niedrig bei einer kräftig modellierten Glabella. Die Glabella wird betont durch den flachen breiten Nasenrücken. Die Nasenspitze ist plump und dick, so daß RETHORÉ von einer Boxernase spricht. Diese spezielle Form der Nase braucht bei der Geburt noch nicht vorhanden zu sein, sondern kann sich erst nach einigen Jahren entwickeln, wie z.B. ANDRÉ(1976) und RETHORÉ et al. (1974) berichteten. Die Augenbrauen sind oft zusammengewachsen. Die Augen stehen in horizontaler oder antimongoloider Stellung, die Lidspalten sind eng. Wir finden bei den Patienten häufig Augenmißbildungen, wie Mikrophthalmie (15 I, 15 II, 14, 18), Enophthalmus (13), Kolobom der Iris (6, 17), der Retina und Aderhaut (17) und Anisokorie (3 I). Oft haben diese Patienten einen Strabismus (5, 8, 11, 15 III, 16, 19) (6/24). Der Mund steht offen und hat feine schmale Lippen. Ein hoher Gaumen ist zu finden. Das Kinn ist verlängert und spitzzulaufend, der Kiefer selbst hypoplastisch mit gleichzeitig bestehender Retrognathie (9/24). Am Schädel fallen röntgenologisch noch verschiedene Merkmale auf, wie z.B. die starke Pneumatisation des Mastoideus und eine kleine Sella turcica. Ob diese zu den typischen klinischen Symptomen gehört, muß durch Röntgenuntersuchungen an einem größeren Patientengut festgestellt werden. Eines der typischsten Merkmale der Patienten sind die Dysmorphien der Ohrmuscheln. Meist ist die Concha groß, die Helix abnorm im oberen Anteil

gefaltet und die Anthelix hervorstehend. Dann sitzen die Ohren häufig tief oder asymmetrisch an.

Es ist der kurze Hals und der tiefe Haaransatz der Patienten zu erwähnen. Diese beiden Merkmale werden oft auch bei anderen Chromosomenaberrationen gefunden (F. GIRAUD, 1975). Der Rumpf ist gedrungen, während die Glieder lang und schmal und nicht sehr stark modelliert sind. Die Schultern sind in typischer Art nach vorn und oben gezogen. Ein weiter Mamillenabstand wird bei den Patienten beobachtet (9/24). Die Patienten haben auffallend häufig Skelettanomalien, wie Skoliose und Mißbildungen der Rippen und Wirbel, wie man röntgenologisch festgestellt hat. Die Rippen sind meist hypoplastisch, wovon die 1. und 2. Rippen am stärksten betroffen sind. Die Wirbelkörper sind ebenfalls hypoplastisch und man findet nicht selten eine Hemisakralbildung. Beckenanomalien, vor allem Hüftgelenksdysmorphien werden bei den Patienten häufig diagnostiziert, so daß GIOVANELLI (1978) von einer hauptsächlich medianen Mißbildung des Skeletts bei der part. 4p Trisomie sprach: Gesichtsschädel, Schädel, Wirbelsäule und Becken.
Als Anomalien des Beckens werden am häufigsten von beidseitiger Hüftluxation und abnormen Konfigurationen des Beckens berichtet. Dann sind noch Anomalien am proximalen Femurende zu finden, wie das Coxa valga und in einzelnen Fällen Hüftkopf-Epiphysen-Lösung (12) und Fehlen des oberen Femurkopfes (5). Einige Autoren berichten über Kontrakturen im Hüftgelenk.

Man findet aber auch Veränderungen an den oberen und unteren Extremitäten, die nicht sehr spezifisch sind und hier vor allem am distalen Ende derselben. Bei den oberen Extremitäten kommen vor: Klinodaktylie, Kontrakturen der Finger, hypoplastische Knochen besonders der Metacarpale, sowie auffallend lange Finger. Vereinzelt finden wir Mißbildungen, wie Verdopplung der linken Phalanx des Daumens (17), ein zu kurzer 5. Finger (8), sowie einen schlecht angesetzten Daumen (18).

Ein weiteres klinisches Symptom ist die verzögerte Ossifikation (1,2,5, 8, 12 I, 12 II, 13, 17, 18). Die Ellenbogen stehen in einigen Fällen in Flexionskontraktur. Bei den unteren Extremitäten ist der pes valgus und ein großer Abstand zwischen der 1. und 2. Zehe festzustellen. Zu erwähnen sind noch einzelne Veränderungen, wie hallux valgus (5), tali pes plani (5), pes varus (13), O-Beine, letzte Phalanx mißgestaltet (16) und Hackfuß (10 I).

Bei den Jungen scheint ein häufiges Symptom die Mißbildungen des Genitale zu sein (6/11). Sie haben entweder einen zu kleinen Penis (10 I, 11, 15 I, 18), oder wir finden eine Hypospadie (1, 17). In einem Fall war kein Corpus cavernosus vorhanden (18).

Bei den Mädchen waren keine Mißbildungen der Genitalien zu finden außer bei einem Fall von GIOVANELLI, bei dem die ältere von zwei Schwestern ein infantiles Genitale aufwies.

In diesem Zusammenhang scheint auch interessant zu sein, daß das Mädchen des Geschwisterpaares von ANDRE ein normales weibliches Genitale aufwies, während das Genitale des Jungen hypoplastisch war. Es bleibt der Untersuchung weiterer Fälle überlassen festzustellen, ob die Genitalien der Patienten mit zunehmendem Alter infantil bleiben und ob die Mißbildungen der Genitalien bei den Jungen gehäuft vorkommen.

Die Kinder sind geistig und psychomotorisch stark retardiert. Der Intelligenzquotient der Kinder bewegt sich hauptsächlich zwischen 30 und 65 IQ. Eine Patientin von SCHWANITZ kann als einzige einige Worte lesen und schreiben. Im Durchschnitt begannen die Kinder erst mit 3 Jahren zu laufen und mit 4 1/2 Jahren zu sprechen, soweit sie überhaupt sprechen lernen konnten. Viele der Kinder neigen zu Krämpfen und die Überprüfung mit dem EEG ergab oft pathologische Kurven. Es fanden sich auch häufig erweiterte Ventrikel bei den Patienten (1, 3 I, 6, 8, 13), sowie in zwei Fällen eine Atrophie des Gehirns (GIRAUD u. WILSON).

Die Patienten sind von geringer Körpergröße (s.Abb.13,14) viele unter der 3. p.c. (18/24). Die Laboruntersuchungen des Blutes und des Harns sind bei allen Patienten unauffällig gewesen und es konnten bisher keine Stoffwechselstörungen nachgewiesen werden. Neurologisch wird bei fast allen Patienten eine Hypotonie oder Hypertonie der Muskeln festgestellt. Man findet auch oft eine Streck- und Beugekontraktur jeweils an verschiedenen Gelenken, besonders aber an den Fingern.

E 2

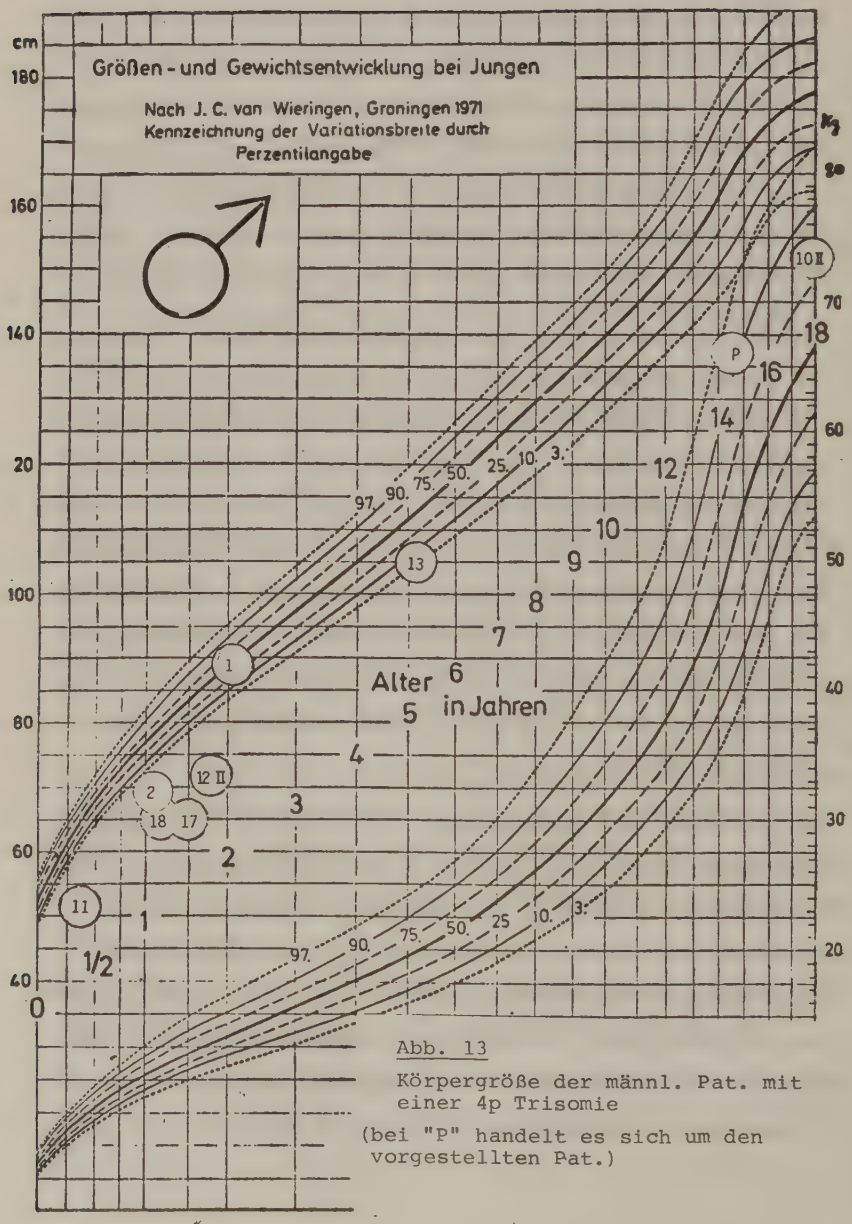


Abb. 13

Körpergröße der männl. Pat. mit einer 4p Trisomie

(bei "P" handelt es sich um den vorgestellten Pat.)

E2.

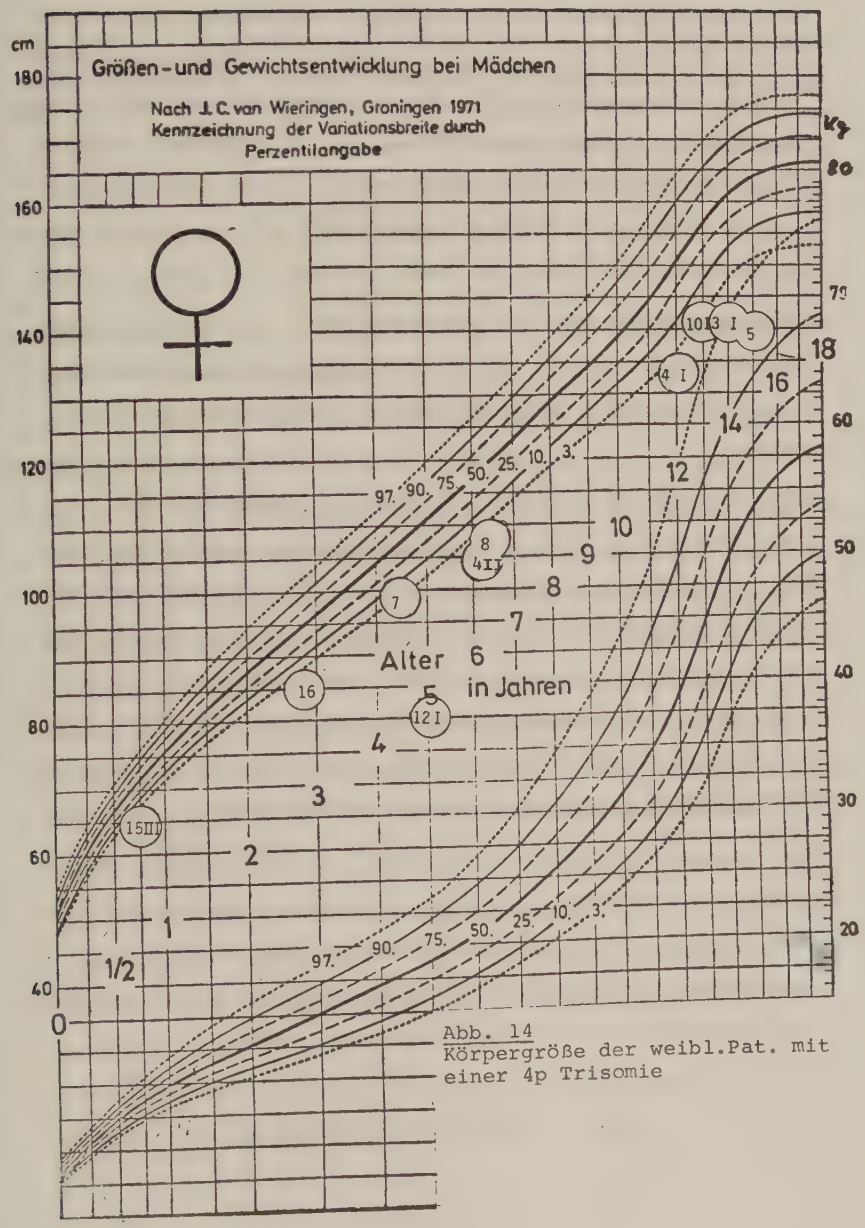


Abb. 14
Körpergröße der weibl.Pat. mit einer 4p Trisomie

Viscerale Mißbildungen waren klinisch selten bei diesen Patienten mit einer reinen 4p Trisomie festzustellen. Bis auf GUSTAVSONs Patient kamen folgende viscerale Mißbildungen fast nur bei den Patienten vor, die keine reine 4p Trisomie hatten: Analatresie (6, 14), Omphalocele (6) , Hasenscharte (18) hypoplastisches Herz (14), Hypoplasie der Aorta und Carotis (15 II), Malroatation des Dünndarms (16), Hydronephrose (8) und Agenesie des Corpus callosum (8).

Ob diese Mißbildungen nun im Zusammenhang mit den partiellen 4p+ Trisomien oder mit den sie begleitenden Mono- oder Trisomien stehen, muß an einem größeren Patientengut geklärt werden.

Aus den Schwangerschafts- und Geburtsanamnesen ist zu erfahren, daß die Schwangerschaften und die Geburten unauffällig verliefen. Von den 24 Patienten hatten 11 ein Geburtsgewicht unter 2.500 g, wobei anamnestisch nicht genau zu belegen ist, ob es sich um Frühgeburten handelte oder um pränatalen Minderwuchs. Aber auch bei anderen Patienten war das Geburtsgewicht erniedrigt. Bei den 24 Patienten war die Häufigkeit der Geschlechter gleich, 12 Jungen und 12 Mädchen.

Die typischsten klinischen Merkmale, die die Patienten vor allem mit einer reinen partiellen Trisomie haben, sind: Mikrocephalus, kraniofaciale Dysmorphien, die den Patienten einen eigenartigen typischen Gesichtsausdruck geben, mit breitem Nasenrücken, fleischiger, knolliger Nasenspitze,

verlängertes spitzzulaufendes Kinn, Retrognathie, hoher Gaumen, mißgestaltete Ohren, Skoliose, Hand- und Fußanomalien, geringe Körpergröße, geringes Geburtsgewicht, Minderwuchs und geistige und psychomotorische Retardierung. Die Patienten haben also vor allem Anomalien des Skelettsystems und des ZNS. Alle diese klinischen Merkmale weist unser Patient auf (Tab. 2).

Erweitert man die Zusammenstellung der klinischen Merkmale auch auf die 15 Patienten, die keine reine 4p Trisomie aufweisen (Tab. 3), fanden wir noch weitere typische Merkmale, wie hypoplastischer Penis, pathologisches EEG, Beckenanomalien, hervorstehende Glabella, enge Augenlidspalten, weiter Mamillenabstand, tiefansetzender Haarwuchs, kurzer Hals, erweiterte Ventrikel, Kontrakturen der Gelenke und eine kleine Sella turcica. Diese zusätzlichen Merkmale weist auch unser beschriebener Patient auf. Wir müssen auf Grund dieses Vergleiches der klinischen Symptome annehmen, daß es sich bei unserem Patienten um die partielle 4p Trisomie handelt. Aus den cytologischen Befunden können wir entnehmen, daß es eine reine Trisomie ist.

Die verschiedenen phenotypischen Differenzen, die sich bei den Patienten untereinander ergeben, lasen sich erklären:
1. durch die unterschiedliche Größe des partiellen trisomen Abschnittes,
2. durch die Variabilität der klinischen Symptome bei den chromosomalen Syndromen (SCHRÖCKSNADEL, 1975),

sowie bei den nicht reinen 4p Trisomien durch die Überlagerung der klinischen Symptome, bedingt durch die zusätzliche part. Mono- oder Trisomien. ANDRLE fiel bei seinem Geschwisterpaar auf, daß bei dem Mädchen die Symptome der 4p Trisomie stärker ausgeprägt waren als bei dem Jungen. Dasselbe scheint für das Geschwisterpaar von SCHWANITZ zu gelten, während man bei dem Geschwisterpaar von SARTORI und GIRAUD keine Aussage machen kann, da die Befunde der klinischen Symptome der Geschwister untereinander nicht stark differieren. Es ist noch zu prüfen, ob sich diese Befunde bei weiteren Geschwisterpaaren bestätigen.

Trotz der Variabilität weisen die Geschwister mit partieller 4p Trisomie ein recht typisches Aussehen auf. So berichtet SARTORI von zwei kranken Schwestern, die sich untereinander besonders im Gesichtsausdruck gleichen, jedoch mit ihren gesunden Geschwistern keinerlei Ähnlichkeit aufweisen. Ihr Aussehen wurde stärker von den kraniofacialen Dysmorphien des Syndroms bestimmt als von der familiären Vererbung. Auch GIOVANELLI weist auf den typischen Gesichtsausdruck zweier kranker Geschwister mit großer Ähnlichkeit hin.

Autoren klinische Symptome	1	2	3	3 I +++	3 II	4 I	4 II+	5	6	15 III++	eigener Patient
Microcephalie	-	+	-			+	+	+	-	+	+
abnorme Schädel-configuration	+	+				+	+		+	+	+
maßgestaltete Ohrmuschel		+	+		+	+	+	+	+	+	+)
breiter Nasenrücken			+		+	+	+	+	+	+	+
dicke Nasenspitze			+		+	+	+		+	+	+
hoher Gaumen						+	+	+	+	+	+
verlängertes Kinn			+		+	+	+	+	-	+	+
kurzer Hals		+				+	+			+	+
tiefansetzende Haare		+					+		+	+	+
Skoliose	+					+	+	+	+		+
geistig retardiert	+	+	+		+	+	+	+		+	+
psychomotorisch retardiert	+	+	+		+	+	+	+		+	+
geringe Körpergröße		+	+			+	+	+		+	+
geringes Geburtsgewicht	+						+	+		+	+

Tabelle 2

Die wichtigsten gemeinsamen klinischen Merkmale der Patienten mit einer reinen 4p Trisomie

+) Geschwister im Fall GIOVANNELLI

++) 3. Fall in GIRAUDs Arbeit

+++) Geschwister im Fall SCHWANITZ und GROSSE

Tab. III Wichtigste Symptome der partiellen Trisomie 4p

eig. Pat.	Autoren / Symptome	1	2	3 I	3 II	4 I	4 II	5	6	7	8	9	10 I	10 II	11	12 I	12 II	13	14	15 I	15 II	15 III	16	17	18
+	Mikrocephalie	-	+	-		+	+	+	-	+		+	+	+		+	+			+	+	+	+	+	+
+	abnorme Schädelkonfiguration	+	+			+	+	+		+	+	+	(+)	(+)	+	+	+			+	+	+	+	+	+
+	kleine Sella turcica					+	+		+			(+)											+		
+	hervorstehende Glabella					+	+			+		+			+					+			+	+	+
	zusammengewachsene Augenbrauen					+	+			+		+	+	+								+	+		+
+	enge Augenlidspalten								+	+	+				+			+	+			+	+		
+	tiefer Ohransatz	+	(+)		+	+	(+)		+	+	+	+				+	+	+	+	+	+	+	(+	+	+
+	Anomalien der Ohrmuschel		+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	(+)	+			+	(+)	+	+	+	-	-	-
+	breiter Nasenrücken		(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	(+)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
+	dicke Nasenspitze		(+)	+	+	+	+		+	+	+	+	+	+	+			+	+	+	+	+	+	+	+
+	hoher Gaumen	+				+	+	+	+	+		(+)				+	+		+	+	+	+	+		
+	Retromathie					+	+	+	+	+			+							+	+		+		
+	weiter Kniffenabstand			+		+	+			+		+			+						+	+	-		+
+	tiefansetzende Haare		+				+		+	+			+	+	+			+	+	+	+	+			
+	kurzer Hals		+			+	+			+	+		+	+	+			+	+	+	+	+	+	(+)	+
+	Scoliose	+				+	+	+	+		+		+	+				-		(+)			+		+
	Rippenmissbildung		+			+	+			+		+			+	+		+			+				
	Beckenanomalien					+	+					+			+	+	+	+					+		
(+)	Hüftgelenksanomalien			+		+	+								+	+	+	+	(+)	+	+				+
+	Handanomalien					(+)	(+)	(+)	+	+	+		(+)	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	-
	Ossifikation verzögert	+	+								+					+	+	+						+	+
+	Kleines (Hypospadie) Genitale	(+)				+							+		+					+				(+)	+
+	erweiterte Ventrikel	+		+					+		+							+							
+	EEG pathologisch			+		+	+				+	+	+	+	+			+							
+	Labor o. B.	+	+	+		+	+		+	+	+	+													
+	psychomotorisch retardiert	+	+	+	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+				+	+	-	
+	Minderwuchs		+	+		+	+	+		+	+		+	+	+	+	+		+		+	+	+	+	+
+	gering os Geburtsgewicht	+					+	+		+	-	+		+	(+)	(+)	(+)	-		+	+	+	+	-	
+	geistig retardiert	+	+	(+)	+	+	+	+		+	+	+	+	+		+	+	+				+	+	-	

+) Laut WHO Kinder mit eine Geburtsgewicht unter 2500 g.

Genetische Beratung

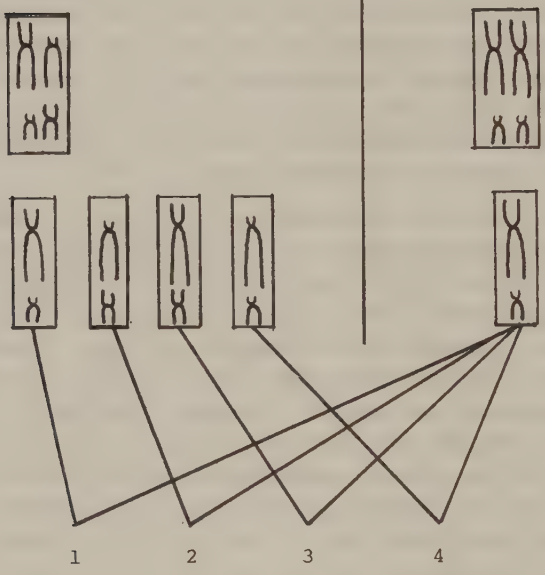
Die genetische Beratung in unserem Fall ist einfach, da es sich bei unserem Patienten um eine de novo-Translokation handelt, während die Eltern einen normalen Karyotyp haben. Für diese Eltern wäre es unwahrscheinlich, ein weiteres Kind mit dieser Chromosomenanomalie zu bekommen. Es ist jedoch nur von zwei de novo-Translokationen in den bisher beschriebenen 24 Fällen berichtet worden.

Wichtig ist die genetische Beratung in Familien, in denen es einen Translokationsträger gibt, so daß die partielle 4p Trisomie familiär gehäuft auftreten kann. In diesen Fällen ist ein Elternteil klinisch gesund, trägt aber das Translokationschromosom in balancierter Form,d.h. der kurze Arm des Chromosoms Nr. 4 kann an das Chromosom Nr. 22 z.B. translociert sein. Hier empfiehlt es sich, die Praenataldiagnostik in der Beratung vorzuschlagen. Weiterhin können wir in der genetischen Beratung die Eltern darauf hinweisen, mit welcher Wahrscheinlichkeit sie ein weiteres gesundes Kind erwarten dürfen (Abb. 15). Die Wahrscheinlichkeit, daß sie ein phänotypisch gesundes Kind bekommen werden, ist 1/2, wobei die Wahrscheinlichkeit, daß das gesunde Kind Träger der balancierten Translokation ist, auch 1/2 ist, das bedeutet, ein phänotypisch und genotypisch gesundes Kind zu bekommen beträgt 1/2 mal 1/2 = 1/4. Es sollten auch die gesunden Kinder in einer Familie mit einem Kind mit einer 4p Trisomie untersucht werden, ob sie nicht Translokationsträger sind.

Bei den nicht gesunden Kindern handelt es sich entweder um eine partielle 4p Trisomie mit gleichzeitiger partieller Monosomie des anderen Translokationschromosoms oder um eine partielle 4p Monosomie mit gleichzeitiger partieller Trisomie

Träger einer balancierten Translokation 4/G

Normaler Karyotyp



1. normaler Karyotyp
2. balancierter Translokationsträger
3. Part. 4 Trisomie mit gleichzeitiger part. Monosomie+ des anderen Translokationschromosoms
4. Part. 4p Monosomie mit gleichzeitiger Trisomie des anderen Translokationschromosoms

Abb.: 15
Vererbungsmöglichkeiten eines Trägers einer reziproken balancierten Translokation 4p/G+

+Für ein G-Chromosom kann in diesem Beispiel jedes beliebige andere Chromosom eingesetzt werden.

des anderen Translokationschromosoms. Die letztere Möglichkeit kommt aber nicht häufig vor, da es sich bei diesen Fällen um eine Defizienz vom größeren Ausmaß am Chromosom 4 handelt, die wahrscheinlich nicht mit dem Leben vereinbar ist (GIOVANNELLI). Deswegen finden wir wahrscheinlich auch ein gehäuftes Vorkommen von Fehlgeburten und Aborten in diesen Familien. Die Kinder, die trotzdem mit einer 4p Monosomie (Wolf-Syndrom) geboren worden sind, verstarben schon einige Tage nach der Geburt (ANDRÉ, SCHWANITZ); Wolf-Syndrom, genannt nach der Beschreibung eines Falles einer 4p Monosomie von Wolf (1964).

Es gibt jedoch reziproke Translokationen im balancierten Zustand, die eine Unfruchtbarkeit bei dem Mann bedingen. So wurde eine Familie beschrieben mit drei männlichen Probanden mit einer balancierten 9/22 Translokation, wovon zwei eine Azoospermie hatten. Die Spermatogenese hörte bei ihnen in der Metaphase I auf. Die weibliche Probandin war in ihrer Fruchtbarkeit nicht eingeschränkt (CHANDLEY, 1972). Auch bei der 21q / Dq-Translokation wird berichtet, daß das Risiko für das Auftreten einer nicht balancierten Translokation mit mongoloidem Phänotyp unter den Kindern der weiblichen Translokationsträger höher (16 - 20 %) als der

männliche (1 - 5 %) ist (DUTRILLAUX, 1969).
Die männlichen Träger einer D/G-Translokation haben etwa gleich häufig karyotypisch normale Kinder wie solche mit balancierten Translokationen, dagegen nur selten Kinder mit Translokationsmongolismus. Offenbar wird hier in der männlichen Meiose eine regelmäßige Trennung von D und D/G sowie eine fast regelmäßige Trennung von D/G und G garantiert (LENZ,1976).

Beide Mechanismen sind auf die part. 4p Trisomie nach bisheriger Erfahrung nicht anzuwenden. Dagegen sprechen die empirischen Beobachtungen, daß das Verhältnis der balancierten Translokationsträger von Vätern zu Müttern (9:7) nahezu gleich ist und zweitens, daß in den Familien, in denen die Trisomie 4p gleich zweimal auftrat, dreimal Väter und zweimal Mütter Translokationsträger waren. Weiter sind auch in der bisherigen Literatur über die 4p Trisomie keinerlei Hinweise über diese beiden Mechanismen zu finden. Wir können also bei der Beratung die Verhältnisse der Abb.15 als gegeben annehmen.

Bemerkenswert ist, daß die begleitenden zusätzlichen Monosomien oder Trisomien, die aus der balancierten Translokation hervorgehen, nur immer ein kleines Stück eines Chromosoms oder nur die kurzen Arme der akrozentrischen Chromosomen betreffen. Eine part. Monosomie für einen größeren Abschnitt würde vermutlich letale Folgen haben.

Vergleiche der klinischen Symptome zwischen der 5p und der 4p Trisomie, sowie zwischen der 4p Monosomie und 4p Trisomie.

GUSTAVSON konnte damals bei seinem Fall noch nicht genau diagnostizieren, ob es sich um den kurzen Arm des Nr. 4- oder 5-Chromosoms handelte, da die beiden Chromosomen in der Orcein-Färbung gleiche Größe und Konfiguration haben. Es gibt jedoch in dem klinischen Erscheinungsbild der part. 4p und 5p Trisomie Unterschiede. Beide sind immer durch geistige Retardierung gekennzeichnet, aber die Trisomie 5p wird nicht durch so schwere Mißbildungen geprägt, wie das 4p+Syndrom (SCHRÖCKSNADEL). Dieses könnte man analog setzen mit dem Cri du chat-Syndrom (5p -) und dem Wolf-Syndrom, bei dem die Deletion 5p - dadurch gekennzeichnet ist, daß weniger schwere Mißbildungen als bei der Deletion 4p · vorliegen (SCHRÖCKSNADEL, 1975).

So sind die klinischen Symptome stärker ausgeprägt bei der Tri- und Monosomie von 4p als bei der Tri- und Monosomie von 5p. Es ist auch von Interesse, einen Vergleich der klinischen Merkmale der part. Trisomie 4p mit dem cytogenetisch entgegengesetzten Syndrom der part. Monosomie 4p anzustellen. Dabei ergibt sich nach RETHORÉ, daß die Patienten mit der Tri- und Monosomie 4p gleiche klinische Symptome aufweisen, wie Mikrocephalie, Skelettanomalien, geistige Retardierung, die man auch bei vielen anderen Chromosomenanomalien findet, aber auch Symptome von gegensätzlichen Ausprägungen zeigen, die vor

allem das typische Aussehen des Gesichts betreffen. So ergibt sich ein Typ und ein Gegentyp (RETHORÉ), wobei der Patient mit der part. Monosomie 4p eine hohe gewölbte Stirn, eine hypoplastische Glabella, eine rechteckige Nase mit stumpfen Kanten, zurückfliehendes Kinn und einen langen Hals hat, während unser Patient eine fliehende Stirn, vorspringende Glabella, hypoplastisches Nasenbein mit runder Nasenspitze, vorspringendes Kinn und kurzen Hals hat (Tab. 5).

Gemeinsame Symptome	Gegensätzliche Symptome		
Mikrocephalie Mißbildung des Skeletts geringe Körpergröße geistige Retardierung	Stirn	gewölbt	4 p-
		zurückfliehend	Tri. 4p
	Glabella	hypoplastisch	4 p-
		hervorstehend	Tri. 4p
	Nasenrücken	hervorstehend	4 p-
		hypoplastisch	Tri. 4p
	Nasenspitze	kantig	4 p-
		rund	Tri. 4p
	Kinn	zurückfliehend	4 p-
		hervorstehend	Tri. 4p
	Hals	lang	4 p-
		kurz	Tri. 4p

Tab. V

Vergleich der Symptome der part. Trisomie 4 p
mit denen der part. Monosomie 4p (RETHORÉ et al., 1974)

Zusammenfassung

Bei dem hier diskutierten Patienten wurde die Diagnose einer partiellen 4p Trisomie auf Grund der klinischen und cytogenetischen Befunde gestellt. Jeder Einzelbefund für sich hätte die Diagnose nicht erbringen können. Durch die heute angewandte Banding-Färbetechnik ist die Identifizierung einzelner Chromosomen, sowie größerer Chromosomenabschnitte möglich. Bei zu kleinen Chromosomensegmenten jedoch kann eine eindeutige Zuordnung des überzähligen Chromosomenmaterials nicht mit absoluter Sicherheit durchgeführt werden. Durch den klinischen Vergleich gemeinsamer Merkmale mit bereits beschriebenen 4p Trisomien konnte der Verdacht auf das Vorliegen der gleichen Chromosomenaberration geäußert werden. Dieser Befund würde auch dem Ergebnis der cytogenetischen Untersuchung nicht widersprechen.

Bei der Zusammenstellung der klinischen Merkmale wurde eine gute Übereinstimmung mit den Befunden unseres Patienten und den 24 bereits beschriebenen 4p Trisomien gefunden.
Die einfachste Beschreibung einer 4p Trisomie wäre nach dieser Zusammenstellung folgende:

psychomotorische Retardierung

Fehlbildungen des Skeletts

kraniofaciale Dysmorphien

typischer Gesichtsausdruck

Mikrocephalie
Minderwuchs (bei geringem Geburtsgewicht)
hypoplastisches Genitale bei männlichen Patienten

In der Literatur werden insgesamt 24 Patienten beschrieben. Davon sind je 12 weiblich und 12 männlich. Wir haben insgesamt 9 reine 4p Trisomien und 15 4p Trisomien mit gleichzeitiger partieller Monosomie oder partieller Trisomie oder Inversion mit anschließender Rekombinationsaneusomie. Von den 24 Patienten hatten zwei eine de novo-Translokation. Unser Patient ist eine weitere de novo-Translokation.

Für die genetische Beratung ist es wichtig, eine balancierte Translokation durch eine cytogenetische Untersuchung auszuschließen. Es ist zu erwarten, daß in nächster Zeit weitere 4p Trisomien diagnostiziert werden, und zwar durch den klinisch einheitlichen Aspekt dieser Patienten und durch die cytogenetische Untersuchung.

Literaturverzeichnis:

ANDRÉ, M.-J.
AURIAS, A.
BERRANGER, P. de
GILLOT, F.
LEFRANC, G.
LEJEUNE, J.
Trisomie 4p de novo par isochromosome 4p
Ann. Génét. 19, 127 (1976)

ANDRLE, M.
ERLACH, A.
KILLIAN, W.
RETT, A.
Two Cases of Trisomy 4p with Translocation t(4p-, 7q+) in Several Members of One Family.
Hum. Genet. 33, 155 (1976)

CASPERSON, T.
ZECH, L.
JOHANSSON, C.
MODEST, E.J.
Identification of human chromosomes by DNA-binding fluorescent agents.
Chromosoma (Berl.) 30, 215 - 227 (1970)

CHANDLEY, A.C.
CHRISTIE, S.
FLETSCHER, J.
FRACKIEWICE, A.
JACOBS, P.A.
Translocation heterozygosity and associated subfertility in man.
Cytogenetics 11, 516 - 533 (1972)

DALLAPICCOLA, B.
CAPRA, L.
PRETO, G.
COVIC, M.
DUTRILLAUX, B.
Inversion péricentrique du 4: inv (4) (p 13 q35) et trisomie du bras court du 4 par aneusomie de recombinaison.
Ann. Génét. 17, 115 (1974)

DUTRILLAUX, B.
LEJEUNE, J.
Etude de la descendance des proteurs d'une translocation t (21q / Dq).
Ann. Génét. 12, 77 - 82 (1969)

FURBETTA, M.
ROSI, G.
COSSU, P.
CAO, A.
A case of trisomy of the short arms of chromosome no 4 with translocation t (4p 21p, 4q 21q) in the mother.
Humangenetik 26, 87 (1975)

GIOVANNELLI, G.
ROSSI, L.
FORABOSCO, A.

Radiological findings in two sisters with trisomy of the short arm of chromosome 4.

Helv. paediat. Acta 28, 543 (1973)

GIOVANNELLI, G.
FORABOSCO, A.
DUTRILLAUX, B.

Translocation familiale t(4; 22) (p11;p12) et trisomie 4p chez deux germains.

Ann. Génét. 17, 119 (1974)

GIRAUD, F.
MATTEI, J.-F.
MATTEI, M.-G.,
AYME, S
BERNHARD, R.

La trisomie 4p. A propos de trois observations.

Humangenetik 30, 99 (1975)

GOUW, W.L.
ANDERS, G.J.A.
TEN KATE, L.P.
DE GROOT, D.J.

Paternal transmission of a B/D translocation, t(4p-; 14p+ or 15p+), resulting in a partial 4p trisomy.

Humangenetik 16, 251 (1972)

GUSTAVSON, K.H.
FINLEY, S.C.
FINLEY, W.H.
JALLING, B.

A 4-5/21-22 chromosomal translocation associated with multiple congenital anomalies.

Acta Paediat., Stockh. 53, 172 (1964)

HUSTINEX,Th.W.J.
GABREELS, F.J.M.
KIRKELS,V.G.H.J.
KORTEN, J.J.
SCHERES,J.M.J.C.
JOOSTEN,E.M.G.
RUTTEN, F.J.

Trisomy 4p in a family with a t (4;15).

Ann. Genet. 18, 13 - 19 (1975)

KESSEL, E.
PFEIFFER, R.A.
KOSENOW, W.
Der Phänotyp der Trisomie des kurzen Arms eines Chromosoms Nr. 4 (ein neuer Fall mit t (4p; 11q).
Klin.Pädiat. 188, 215 (1976)

LEJEUNE, J.
BERGER, R.
Sur deux observations familiales de translocation complexes.
Ann. Génét. 8, 621 (1965)

LENZ, W.
Medizinische Genetik
3. Aufl., Stuttgart, Georg Thieme , 1976

METZ, F.
BIER, L.
PFEIFFER, R.A.
Partielle Trisomie des kurzen Armes eines Chromosoms Nr. 4 in der Folge einer Translokation t (4p - 22p+).
Humangenetik 18, 207 (1973)

MOORHEAD, P.S.
NOWELL, P.C.
HELLMANN, W.J.
BALTIPS, D.M.
HUNTERFORD, D.A.
Chromosome preparations of leucocytes cultures from human peripheral blood.
Exp. Cell. Res. 20, 630 (1967).

NEUHÄUSER, G.
Mißbildungssyndrom bei Trisomie 4p
Hippokrates 46, 92 (1975)

OWEN, L.
MARTIN, B.
BLANK, L.E.
HARRIS, F.
Multiple congenital defects associated with trisomy for the short arm of chromosome 4.
J. med. Genet. 11, 291 - 295 (1974)

PARIS CONFERENCE 1971
Standardization in Human Cytogenetics
1972, Vol. VIII, Nr. 7

RETHORÉ, M.O.
DUTRILLAUX, B.
JOB, J.C.
LEJEUNE, J.
Trisomie 4p par aneusomie de recombinaison d'une inv (4) (p14 q35).
Ann. Génét. 17, 109 (1974 b)

RETHORÉ, M.O.
DUTRILLAUX, B.
GIOVANNELLI, G.
FORABOSCO, A.
DALLAPICCOLA, B.
LEJEUNE, J.

La trisomie 4p

Ann. Génét. 17, 125 (1974)

SARTORI, A.
TENCONI, R.
BACCICHETTI, C.
PUJATTI, G.

Familial 4/22 translocation with partial trisomy for the short arm of chromosome 4 in two sibs.

Acta paediat. scand. 63 (1974) 631 - 635

SEABRIGHT, M.

A rapid banding technique for human chromosomes.

Lancet 1971, II, 971

SCHINZEL, A.
SCHMID, W.

Partielle Trisomie des kurzen Arms von Chromosom 4 mit Translokation 4p-, 18q+ beim Vater.

Humangenetik 15, 163 (1972)

SCHRÖCKSNADEL, H.
FEICHTINGER, Ch.
SCHEMINZKY, Ch.

Trisomy 4p 14 -- 4pter with translocation t(4;15) (p14;p12) in the father-

Humangenetik 29, 329 (1975)

SCHWANITZ, G.
GROSSE, K.P.

Partial trisomy 4p with translocation 4p-, 22p+ in the father.

Ann. Génét. 16, 263 (1973)

VAUGHAN, V.C.
McKAY, R.J.
NELSON, W.E.

Nelson Textbook of Pediatrics

10th Edition, Philadelphia 1975

WIERINGEN, J.C. van
WAFELBAKKER, F.
VERBRÜGGE, H.P.
HAAS, J.J. de
Growth diagrams 1965
Netherlands. Wolters-Nordhoff Publishing
Groningen 1971

WILSON, M.G.
TOWNER, W.
COFFIN, G.S.
FORSMAN, I.
Inherited pericentric inversion of
chromosome no. 4
Amer. J. hum Genet. 22, 679 (1970)

WOLF, U.
REINWEIN, H.
SCHRÖTER, R.
BAITSCH, H.
Defizienz an den kurzen Armen eines
Chromosoms Nr. 4
Humangenetik 1, 397 (1965)

Ich danke Herrn Professor Dr. Röhrborn
für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes
der technischen Einrichtungen, für die
theoretischen Anregungen und Hinweise
sowie für die Übernahme des Referates.

Mein Dank gilt auch Frau Dr. Bartsch-Sandhoff
für die technische und praktische Einarbeitung
auf dem Gebiet der Chromosomenanalyse sowie
für die fachliche Diskussion währen der
Befunderhebungen.

Weiterhin danke ich Frau Dr. Helff für die
Überlassung der klinischen Befunde des
betreffenden Patienten.

L e b e n s l a u f

Am 23. April 1949 wurde ich, Knut Waldemar Krausbauer, als Sohn des Kaufmanns Fred Krausbauer und der Buchhändlerin Ruth Krausbauer, geb. Hustädt, in Rotenburg/Han. geboren. Nach der Scheidung meiner Eltern 1952 verzog meine Mutter mit mir und meiner Schwester 1955 nach Bremen, wo ich 1956 in die Volksschule eingeschult wurde. Ab 1962 besuchte ich die Schwenecke'schen Lehranstalten, Gymnasialzweig, und von 1964 ab nach bestandener Prüfung zur höheren Schule das Staatl. Internatsgymnasium Schloß Plön, wo ich 1969 das Abitur im mathematischen Zweig bestand.

Danach absolvierte ich eine zweijährige Praktikantenzeit in der Lornsen-Apotheke, Kiel. Während dieser Zeit holte ich in Abendkursen das Kleine Latinum nach. Danach legte ich die Prüfung als pharmazeutisch Vorexaminierter mit der Note " g u t " ab.
1971 war ich als solcher in einer Apotheke tätig.

1972 bekam ich einen Studienplatz für Medizin, um den ich mich schon seit dem Abitur beworben hatte.

1975 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im März 1976 das erste Staatsexamen.
Im Wintersemester 1977/78 beabsichtige ich, das 2. ärztliche Staatsexamen abzulegen.

Seit Juni 1976 bin ich mit Marie-Claude, geb. Couasnon verheiratet. Wir haben eine Tochter.

Offsetdruck
GmbH & Co. KG.
86 Bamberg Hohe-Kreuz-Str. 9b

M. SCHADEL
» Tel. 0951/54414 » 58461 «